

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

# Enteritis mikroskopikoa eta Gaixotasun Zeliakoa: erlazioa eta diagnostiko bereizgarria

Egilea /Autor:  
JON STAMPA FERRO  
Zuzendaria / Director/a:  
AINARA MERINO ZUBIZARRETA

© 2018, Jon Stampa Ferro

<b>AURKIBIDEA.....</b>	<b>I</b>
<b>1. SARRERA.....</b>	<b>1</b>
1.1. ZER DA GAIXOTASUN ZELIAKOA? .....	1
1.2. HISTORIA .....	1
<b>2. GAIXOTASUN ZELIAKOAREN DIAGNOSTIKOA.....</b>	<b>2</b>
2.1. KLINIKA.....	2
2.2. SEROLOGIA.....	3
2.3. GOI DIGESTIO BIDEKO ENDOSKOPIA ETA DUODENOKO BIOPSIA .....	4
2.4. GENETIKA .....	6
2.5. DIAGNOSTIKORAKO BESTE DATU LAGUNGARRIAK .....	6
<b>3. MARSH-1 (ENTERITIS LINFOZITARIOA) .....</b>	<b>7</b>
3.1. OROKORTASUNAK.....	7
3.2. PATOGENESIA.....	7
3.3. FROGA DIAGNOSTIKO LAGUNGARRIAK.....	8
3.3.1. Fluxu zitometria.....	8
3.3.2. IgA anti-TG2 depositu subepitelialak.....	9
3.3.3. IFN- $\gamma$ ELISPOT eta HLA DQ2.5-Gliadina tetrameroen testa.....	9
3.4. MARSH 1-EN DIAGNOSTIKO DIFERENTZIALA.....	9
<b>4. HELBURUAK .....</b>	<b>14</b>
<b>5. MATERIAL ETA METODOAK .....</b>	<b>14</b>
<b>6. BASURTUKO UNIBERTSITATE OSPITALEKO KASUEN EMAITZAK .....</b>	<b>16</b>
<b>7. EZTABAIDA.....</b>	<b>27</b>

<b>8. ONDORIOAK .....</b>	<b>30</b>
<b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>30</b>
ANEXOAK .....	III

## **1. SARRERA**

### **1.1. ZER DA GAIXOTASUN ZELIAKOA?**

Gaixotasun zeliakoa (GZ) glutenaren proteinekiko intolerantziaren ondoriozko oinarri immunologikodun gaixotasuna kronikoa da, predisposizio genetikoa duen jendeari eragiten diona, HLA DQ2 eta DQ8 geneak hain zuzen ere. Glutena garian, garagarrean eta zekalean aurkitzen den proteina talde bat da.<sup>2,3,4</sup> Azken ikerketek olo garbiak glutenik ez duela diote, baina ez da guztiz ziurra oraindik.<sup>4,5</sup>

Populazio orokorrean % 1eko prebalentzia du, 1,5-2:1eko erlazioa izanik emakume eta gizonen artean<sup>4</sup>. Gehienetan haurtzaroan diagnostikatzen den patologia da, hala ere, diagnostikoa batzuetan zaila izaten da eta urte asko igaro daitezke diagnostiko zuzena egin arte. Izan ere, kasu ugari klinika gutxiko edo gabeko agerpenak izaten dira, klinika espektrio zabalarekin eta agerpen momentu, intentsitate eta lesio zabalera ezberdinarekin.<sup>2,13</sup>

### **1.2. HISTORIA**

Samuel J. Gee izeneko pediatria ingelesa izan zen gaixotasun zeliakoaren deskribapen zabal eta famatua egin zuena 1888an, nahiz eta Galenoren garaian jada “zeliako” terminoaren aipamenak baziren. Zeliakia, hain zuzen, “koiliakos” hitz grekotik dator, zeinak abdomen esan nahi duen, gaixotasun honetan tipikoa zen abdomen distentsioa dela eta.<sup>1</sup>

Samuel Geek GZaren zeinu eta sintomak zehaztasunez ikertu eta aipatu zituen, eta horrez gain, haren garaian erantzunik ez zuten hainbat galdera proposatu zituen, aurrerago erantzuna aurkitu zituztenak, besteak beste, glutenaren aurkikuntza, gaixotasunaren espektrio zabala edo hesteen kalte anatomopatologikoa.<sup>1</sup>

70. hamarkadatik hona aurrerapen ugari egin dira gaixotasunaren maneian, hala nola, markadore serologikoen garapena, predisposizio genetikoaren adierazleak edo autoantigorputzen aurkikuntza.<sup>1</sup>

## 2. GAIXOTASUN ZELIAKOAREN DIAGNOSTIKOA

Gaixotasun zeliakoaren diagnostikorako medikuaren susmo klinikoa beharrezkoa da. Izan ere, diagnostiko froga ez-inbasiboen sentsibilitate eta espezifizitatea altuak diren arren, gaixo zeliakoen %70a diagnostikatu gabe gera daiteke, gaixotasunaren aurkezpen patroia heterogeneoa dela eta, batik bat.<sup>13</sup>

GZaren baheketa globala gomendatzeko nahikoa ebidentziarik ez dagoen arren, patologia honen susmo arina nahikoa litzateke screening-a burutzeko, gaixotasunaren prebalentzia altua dela eta tratamendu eraginkorra duela kontuan izanik.<sup>4</sup>

Zeliakiaren diagnostikoa egiteko, klinikari dagokionez, bi paziente mota ezberdintzen dira. Alde batetik, GZaren sintomatologia tipikoa duten pazienteak aztertu behar dira, eta bestetik, sintoma edo zeinu argirik izan ez arren, gaixotasuna pairatzeko arriskua handituta dutenak (aurrerago aipatuta)<sup>3,4,11</sup>.

Diagnostikorako lau zutabe fundamental daude: klinika, serologia, biopsia duodenala eta genetika.

### 2.1. KLINIKA

Klinikak agerpen oso zabala du eta indibiduo batetik bestera oso aldakorra da:

- Sintoma edo zeinu digestiboak: beherakoa, goragale eta gorakoak, flatulentzia, meteorismoa, dispepsia, abdomen disentsioa...<sup>3,4</sup>
- Sintoma edo zeinu extradigestiboak: pisu galera, hazkuntza erritmoaren moteltzea (haurretan), anorexia, amenorrea, anemia ferropenikoa, osteoporosia, infertilitatea, ahoko aftak, gibel transaminasen igoera (beste arrazoirik gabe), ataxia, neuropatia, neke kronikoa, artritis/artralgia, hortz esmaltearen galera, dermatitis herpetiforme moduko rash-a...
- Besteak: tratatu gabeko GZaren kasuan heste meheko linfoma eta adenokartzinoma izateko arriskua handituta dago, eta patologia horiek GZaren lehen zeinu gisa azal daitezke.<sup>3,4,5,6</sup>

Bestalde, badira hainbat **arrisku faktore** GZ izateko probabilitatea handitzen dutenak, besteak beste: GZ-dun lehen graduko senideren bat, tiroiditis autoimmunea, I

motatako diabetes mellitus, Down edo Turner Sd, IgA defizit selektiboa... Gaixotasun hauek azaltzen dituzten pazienteetan GZ baztertea gomendagarria da, nahiz eta klinikarik ez aurkeztu, kasu hauetan GZ prebalentzia %2-5era igotzen baita.<sup>4</sup>

## 2.2. SEROLOGIA

Susmo kliniko dagoenean eskatu beharreko lehen froga osagarria da. Badira hainbat IgA antigorputz GZ-rekin erlazioa dutenak. Halere, IgA defizit selektiboa GZ-rekin batera agertzeko aukera dagoenez (GZ kasuen %2-3an)<sup>6</sup>, garrantzitsua izango da IgA maila totala eskatzea lehenik, eta defizita egonez gero, neurketa IgG motatako antigorputzekin egitea.<sup>3,4,5</sup> Bestalde, garrantzitsua da glutena duen dieta kontsumitzen ari diren momentuan neurtzea antigorputz hauek, faltsu negatiboak ekiditeko, aste gutxitan negatibizatzen baitira.<sup>2,4</sup>

Helduen kasuan, GZ susmoan ondorengoak dira eskatu ohi diren antigorputzak (Ac):

- **Ac antitransglutaminasa (TG<sub>2</sub>):** %94-100eko sentsibilitatea eta %89-96ko espezifizitatea. Garrantzitsuena, eskatu beharreko lehena.<sup>3,5,8</sup> Antigorputz honen balio altua >10 LSN (límite superior de normalidad) kontsideratzen da.<sup>3</sup>
- **Ac antiendomisio (EMA) (S%94, E%98-100):** espezifikoena, zalantza kasuetan (TG<sub>2</sub> IgA positibo ahula den kasuetan) erabilia.<sup>3</sup>

Kontuan izan beharra dago Ac-ak negatibo izateak ez duela gaixotasuna baztertzen, nahiz eta IgA maila egokia duen paziente sintomatiko baten kasuan Ac-ak negatibo izateak zeliakia izatearen aukerak asko jaisten dituen.

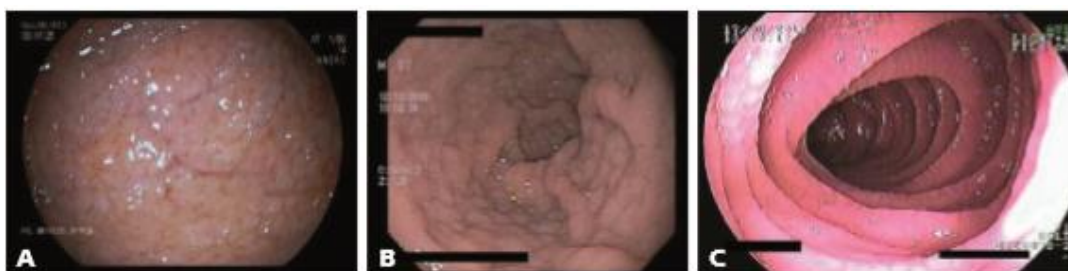
Bestetik, garrantzitsua da azpimarratzea ez dela nahikoa antigorputzen froga + edo - dela esatearekin, baizik eta tituluek ere garrantzia dutela. Aipatu beharra dago antigorputz jakin baten mailan pazientearen adinak, genetikak, IgA mailak, gaixotasunaren estadioak, gluten kontsumoaren kopuruak eta abarrek eragina dutela, eta faktore horiek kontuan eduki beharrekoak direla emaitza baten positibotasun mugak ezartzerako orduan.<sup>3</sup>

Antigorputzen positibotasuna GZ izateko probabilitate altuarekin lotzen da. Halere, anti TG<sub>2</sub> maila baxuak ikusi izan dira hainbat baldintza dituzten pazienteetan (gaixotasun autoimmuneak, infekzioak, tumoreak...). Anti-EMAREN kasuan

aipatutako baldintzek ez dute antigorputzaren mailan eragiten, horregatik da hain fidagarria azken honen balioa zalantzazko kasuetan.<sup>3</sup>

### 2.3. GOI DIGESTIO BIDEKO ENDOSKOPIA ETA DUODENOKO BIOPSIA

Badira hainbat zeinu goi endoskopian antzeman daitezkeenak, oso espezifikoak (%95-100) direnak, mukosa oxkarduna besteak beste, baina helduetan oso maiztasun gutxiz ikusten da zeinu hau (1.Figura). Kapsula endoskopikoa sentsibleagoa izan arren zeinu hauen aurkikuntzan, endoskopia erabilgarriagoa da, biopsiak eskuratzeko aukera ematen baitu.<sup>6</sup>



1.Figura. GZ-aren irudi endoskopikoak. A: noduluak, mukosa mehea, odoleztapen submukosoa; B: patroia harriztatua, nodulu ugariarekin. C: mukosa oxkarduna

Duodeno biopsiei dagokienez, froga zuzena izateko gutxienez lagin bat hartu beharra dago duodenoko bulbotik eta beste 4 edo gehiago duodenoaren 2. eta 3. zatitik<sup>3,4,5,6</sup>. Biopsia duodenaletan eskuratutako emaitzak aztertzeko hainbat sailkapen daude, garrantzitsuenak Marsh (1992, lehena) eta Oberhauer et al. (1999ko Marsh sailkapenaren moldaketa) izanik. Berriena Ensari (2010, berriena) da.<sup>2</sup> 2.Figuran ikus daitezke haien arteko ezberdintasunak.<sup>2</sup>

Marsh 1992 <sup>1</sup>	Oberhuber et al. 1999 <sup>2</sup>	Corazza & Villanaci 2005 <sup>3</sup>	Ensari 2010 <sup>4</sup>
Tipo 1 Lesión infiltrativa	Tipo 1 Lesión infiltrativa	Grado A Lesión infiltrativa	Tipo 1 Lesión infiltrativa
Tipo 2 Hiperplasia criptas	Tipo 2 Hiperplasia criptas	Desaparece Se une al grado A	Desaparece Se une al grado A
Tipo 3: Atrofia	Tipo 3: Atrofia Tipo 3A: Parcial Tipo 3B: Subtotal Tipo 3C: Total	Atrofia Grado B1 Grado B1 Grado B2	Atrofia Tipo 2 Tipo 2 Tipo 3
Tipo 4 Lesión destructiva	Tipo 4 Lesión destructiva	Obsoleta	Obsoleta

2.Figura. GZ-aren sailkapen anatomopatologiko ezberdinak.

Basurton eskuratutako duodenoko biopsia laginekin erabiltzen den sailkapena Marsh-Oberhauer da. Aipatu beharra dago Marsh 1aren kasuan, lesio infiltratiboa kontsideratzeko linfzito intraepitelial (LIE) kopuru minimoa ezberdina dela gida edo ikerketaren arabera, gida gehienek gomendaturikoa 25 LIE / 100 zelula epitelialeko muga izanik.<sup>4,10</sup> Halere, beste hainbat kasutan 30 edo 40 LIE-tan ezartzen da muga.<sup>2,12</sup> Basurtoko ospitaleari dagokionez, muga 40 LIE-tan dago ezarrita. Ondorengoak dira sailkapen honen ezaugarriak:

- 1.mota: Bellositateak haien osotasunean, linfzito infiltrazio intraepitelialekin (lesio infiltratzailea, duodenosi linfzitikoa, >40 linfzito intraepitelial (LIE) / 100 zelula epitelial)
- 2.mota: Kripten hiperplasia.
- 3.mota: Bellositate atrofia (partziala 3A, subtotala 3B, totala 3C)
- 4.mota: Lesio suntsitzailea

Aipatu beharra dago zenbait Marsh 1 eta 2 kasutan, Marsh 3an baina linfzito intraepitelial gehiago ikus daitezkeela. Honek azal dezake zergatik Marsh 1-2 kasu batzuetan serologia positiboa den eta Marsh 3 kasu batzuetan berriz negatiboa.<sup>9</sup> Bestetik, ikerketa berri baten arabera, non ezaugarri kliniko eta analitikoak aztertu ziren 1249 atrofiadun paziente eta 159 Marsh 1-dunen artean, ikusi zen zeinu kliniko gastrointestinal (%70 vs %70) eta extraintestinalen (%66 vs %57) maiztasuna antzekoa zela bi taldeetan.<sup>2</sup>



Serologia positiboa eta Marsh 2-3 duen pazientean GZaren diagnostikoa konfirma daiteke. Marsh 1 kasuan, aldiz, diagnostiko diferentziala burutu beharko da. Aipatu, haur eta nerabeen kasuan Ac antiTG2 mailak balio normalak 10 aldiz biderkatzen baditu (>10 LSN), biopsian Marsh 3 izateko probabilitatea oso altua dela, eta kasu hauetan zeliakiaren diagnostikoa biopsiaren beharrik gabe egitea baloratu daitekeela. Biopsia ekidin ahal izateko hiru froga osagarri positibo beharko dira: antiTG2-ren bigarren neurketa positibo bat, HLA DQ2 edota DQ8 positiboa izatea eta antiEMA antigoputzak positiboak.<sup>3,13</sup>

Helduetan, berriz, biopsia ordezkazina da diagnostikorako, biopsia burutzeko osasun arazorik ez dagoen heinean (azken kasu honetan kapsula bidezko endoskopia burutuko litzateke, nahiz eta ez den hain froga sentisiblerik, bereziki mukosa atrofia arina edo atrofiarik ez dagoenean).<sup>4</sup>

#### 2.4. GENETIKA

Gaixo zeliako ia guztiek dute patroi genetiko espezifiko bat. Gaixoen >%90a HLA DQ2 + da eta gainontzeko ia guztiak HLA DQ8 +, <%1 izanik biekiko negatiboa<sup>4,5</sup>. Halere, argi eduki behar da populazio orokorraren %20-25a haplotipo honekiko + dela eta denak ez direla zeliako (balio prediktibo positibo baxua)<sup>4,12</sup>. %20 horren %3ak soilik garatzen du gaixotasuna. Beraz, genetika ez da oso froga espezifikoa, baina diagnostikoa burutzerako orduan errefortzu gisa balio digu, Marsh1 kasuan esaterako, duen balio prediktibo negatibo altuagatik<sup>4</sup>.

#### 2.5. DIAGNOSTIKORAKO BESTE DATU LAGUNGARRIAK

Gehienetan beharrezkoa ez den arren, zalantza kasuetan **gluten gabeko dieta (GGD)** erabilgarria izan daiteke diagnostikoa errazteko, besteak beste Marsh 1 kasuetan. Bestetik, diagnostiko zehatza dugunean, gaixotasunaren tratamendurako funtsezkoa da. Hobekuntza sintomatikoa, serologikoa (2-3 hilabetetan) eta histologikoa (2 urtetan gutxi gorabehera) dakar. Hobekuntza histologikoari dagokionez, linfzito intraepitelialen jaitsiera >%50 bada erantzun totala kontsideratzen da, %25-50 bada, aldiz, partziala. Halere, ez dago kontsentsurik pazienteen jarraipenean zehar biopsia bat burutzearen behararen inguruan.<sup>4</sup>

GFD-ari dagokionez, aipatu ez dela froga oso fidagarria diagnostikoa ezartzerako orduan, izan ere, honi esker hobekuntza histologikoa azaltzen duten Marsh 1-dun pazienteen %38ak GZ-ari dagokion genetika negatiboa dute, hau da, linfositosi intraepitelialaren hobekuntza eman daiteke zeliakoa izan ez arren GFDari esker. Beraz, ez da oso froga erabilgarria ondorioak ateratzerako orduan.<sup>12</sup>

### **3. MARSH-1 (ENTERITIS LINFOZITARIOA)**

#### **3.1. OROKORTASUNAK**

Marsh 1 linfositosi intraepitelial gisa definitzen da. Batzuetan gaixotasun zeliakoarekin zerikusia duen arren, kontuan eduki beharra dago Marsh1-aren prebalentzia populazio orokorrean %5,4koa dela<sup>5,11</sup>, kasuen %10-43an dagokiola GZ-ari eta diagnostiko diferentzial (DD) zabala duela<sup>3</sup> (soilik kasuen %50ean izaten dute HLA DQ2 edo DQ8 positibo)<sup>12</sup>. Gainera, ikusi da GZaren diagnostikoa errazten duten serologia proben sentikortasuna ez dela hain ona soilik enteritis linfozitarioa edo bellositate atrofia partziala azaltzen duten pazienteen kasuan.<sup>11</sup> Hori dela eta, enteritis linfozitarioa bellositateen atrofiarik gabe biopsia lagin batean ikustea erronka handia da diagnostikori dagokionez, bereziki serologia zeliakoa negatiboa edo baxua denean.<sup>10</sup> *Shmidt E. et al.* ikerketaren arabera, Marsh 1ekin zeliakotzat diagnostikatuak izan ziren 56 haurren artean, berriro ebaluatuak izan ostean soilik %9a izan zen berriro GZarekin diagnostikatuak.<sup>7</sup> Beraz, enteritis linfozitarioaren kasuan froga osagarri eta ebidentzia gehiago behar dira biopsiaz gain GZ diagnostikatu aurretik.

#### **3.2. PATOGENESIA**

Diagnostiko frogak hobeto ulertu ahal izateko, enteritis linfozitarioan maila zelularrean zer gertatzen den jakitea beharrezkoa da. Bide intestinaleko antigenoen aurkako erantzuna eta tolerantziaren artean oreka beharrezkoa da, eta horretarako bi linfzito intraepitelial mota daude:  $\alpha\beta$  eta  $\gamma\delta$ . Estimulu inflamatorioa sortzen denean,  $\alpha\beta$  motako linfzitoek NK hartzaileak aktibatu, zitokina proinflamatorioen (TNF- $\alpha$ , Interferon- $\gamma$ , IL-21, IL-17...) sintesia bultzatu eta infektaturiko enterozitoen lisia indutzen dute (fenomeno hau denboraz mantenduz gero mukosaren atrofia eragiten

du)<sup>19</sup>. Beraz, linfozito hauek antigenoen aurkezpenaren modulazioan parte hartzen dute.<sup>15</sup>

GZ-aren kasuan, zelula antigeno aurkezleek glutenaren peptido immunogenoak aurkezten dizkiete T linfozitoei hesteetako lamina proprian. Estimulu honek T helper linfozitoak ugaltzea eta zitokina produkzioaren handitzea dakar mukosa intestinalean. Hori dela eta, gluten-espezifiko diren CD4+ T linfozitoak isola daitezke paziente hauen biopsiatan, gainerako pazienteetan ez bezala. Azken ikerketek CD8+ T zelulek ere hanturazko urjauzi honetan parte hartzen dutela adierazi dute.<sup>15</sup>

Kontuan izan beharra dago linfozito intraepitelial hauek sortzetiko inmunitate edo inmunitate ez espezifikoaren parte direla, eta gliadina ez den beste antigenoek ere aktibatu ditzaketela, hala nola bakterio, farmako edo hainbat elikagaik. Hori dela eta, enteritis linfozitarioaren diagnostiko diferentziala erronka handia da.<sup>15</sup>

### 3.3. FROGA DIAGNOSTIKO LAGUNGARRIAK

Badira hainbat froga osagarri GZ kasu zalantzarrietan diagnostikoa baieztatzen edo baztertzen lagun dezaketenak:

#### 3.3.1. Fluxu zitometria

Biopsia duodenalaren **fluxu zitometria** linfograma epiteliara determinatzeko balio duen froga da, zeinaren bidez linfozito intraepitelialen azpimota ezberdinak aztertzen diren. GZ-an patroi espezifiko bat deskribatu da, non linfozito kopuru totalaren eta T-TCR  $\gamma\delta$  positiboen handipena (LIE-en %30 izateraino hel daitezke, mukosa osasuntsuan <%10 aldiz)<sup>8</sup> eta linfozito CD3 negatiboen gutxipena ematen den<sup>13,17</sup>. Fluxu zitometria GZ seronegatiboen, atrofia gabeko biopsien (Marsh 1) eta kasu zalantzarrien (GZ latentea adibidez, non histologia normala den) diagnostikoa errazteko froga azkar, zehatz eta lagungarria da.<sup>14</sup>  $\gamma\delta$  positiboen maila GFD hasi ondoren altu mantentzen da gainera, beraz probokazio testak ekiditeko ere erabilgarria da.<sup>13</sup>

T-TCR  $\gamma\delta$  positiboen kopuru altua patognomonikoa ez den arren (elikagaiekiko alergia, Crohn gaixotasunean, IgA gabezia... ere igotzen dira), CD3 negatiboen gutxipenak espezifikotasuna asko igotzen dio froga honi.<sup>17</sup>

### 3.3.2. IgA anti-TG2 depositu subepitelialak

GZ ez tratatuan **IgA anti-TG2 depositu subepitelial eta peribaskularrak** aurki daitezke heste mukosan, froga honen sentikortasun eta espezifizitatea GZaren diagnostikorako %100 eta %82koa izanik, hurrenez hurren<sup>2,13</sup>. Aipagarria da depositu hauek atrofia gabeko EMA positibodun pazienteetan eta baita paziente seronegatiboetan aurki daitezkeela, beraz, GZ potentzialaren diagnostikoa egiteko erabilgarria da froga hau.<sup>13</sup> Gainera, depositu hauek aurkitzeak gradu histologiko aurreratuagoetarako garapena aurreikusten du<sup>7</sup>. GZ kasu zalantzarrietan errefortzu gisa balio du baina fluxu zitometria fidagarriagoa dela ikusi da enteritis linfositarioaren kasuan<sup>14</sup>.

### 3.3.3. IFN- $\gamma$ ELISPOT eta HLA DQ2.5-Gliadina tetrameroen testa

Kasu zalantzarrietan diagnostikoan lagundu dezaketen beste bi test dira. Bi froga hauek GZ diagnostikatzea errazten dute GFD hasi duten pazienteetan hainbat egunetz gluten bidezko probokazioa egin ostean, pazienteen odol analisi bidez. Bi frogek %85eko sentikortasuna eta %100eko espezifizitatea dute baina lehenak 6 eguneko gluten probokazio epea behar du eta bigarrenak aldiz 3 egunekoa. Halere, froga berriak dira eta ikerketa gehiagoren beharra dute egunerokotasunean erabiltzen hasi ahal izateko.<sup>13</sup>

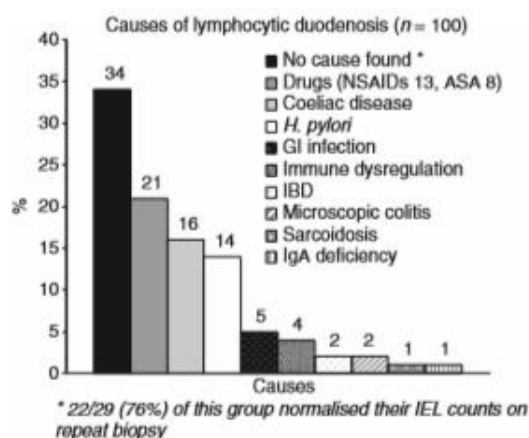
Esan beharra dago, aipaturiko froga horiek ez direla egokiak kostu-onurari dagokionez test genetikoa negatiboa den kasuetan, izan ere, azken kasu honetan GZ-a ia guztiz bazter daiteke.<sup>13</sup> Halere, oso erabilgarriak dira Marsh 1 kasuetan edo baita serologia negatibodun atrofia kasuetan, non ziurrenik GZa ez den beste patologia batek eragindakoa den atrofia hori. Azken kasu horretan, bai fluxu zitometrian ikusitako LIE eta baita deposituak normalak izango dira.<sup>14</sup>

## 3.4. MARSH 1-EN DIAGNOSTIKO DIFERENTZIALA

Marsh 1 kasuen diagnostiko diferentziala (DD) oso zabala da. Atrofia eragileak gutxiago eta ez-ohikoagoak diren arren, enteritis linfositario iragankorra eragin dezaketen noxa anitz daude.<sup>2</sup> GZ-az gain linfositosi intraepiteliala sor dezaketen

eragile nagusiak *H.pylori* gatiko infekzioa, medikamentuen kontsumoa - antiinflamatorio ez esteroideoak (AIEE) eta protoi ponparen inhibitzaileak (PPI) nagusiki- eta hesteetako gaixotasun inflamatorioa dira.<sup>8,12</sup> Hona hemen kontuan izan beharreko hainbat agente etiologiko:<sup>2,5,8,12,16,18</sup>

- Gluten gabeko elikagaiekiko hipersentikortasuna: behi esnearen preteinak, arroza, oilaskoa, arraina, beste zerealak...
- Infekzioak: *H.pylori*, giardiasia, kriptosporidiosisia...
- Gainhazkuntza bakterianoa
- Farmakoen kontsumoa: AIEE-ak, PPI-ak...
- Gutxitasun immunologikoak: IgA gutxipen selektiboa, immunogutxipen komun barietatea (IKB)
- Asaldura immunologikoak: Hashimotoren tiroiditisa, artitis reumatoidea (AR), lupus eritematoso sistemikoa (LES)...
- Hesteetako gaixotasun inflamatorioak: Crohn gaixotasuna bereziki
- Enteritis eosinofiloa
- Dermatitis herpetiformea

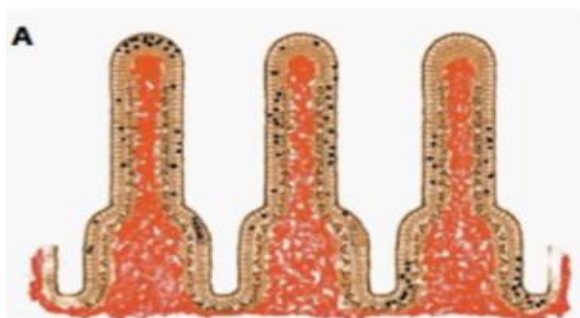


3.Figura. Aziz I, et al. ikerketa. Linfozitosi duodenalaren kausak.

3.Figuran *Aziz I, et al.* ikerketan duodenoko linfositosi intraepiteliala zuten pazienteen artean ikusi zuten agente etiologikoen banaketa ikus daiteke. Ikerketa honen arabera, AIEE kontsumoa (%21), GZ (%16) eta *H.pylori*ren infekzioa (%14) izan ziren eragile maizenak, hurrenez hurren. Halere, kasuen %34an eragilerik ez zen aurkitu. Aipatu bezala, noxa ugari daude Marsh 1 iragankorra eragin dezaketenak, eta argi ikusten da ikerketa honetan, izan ere, kasu guztien %76an LIE kopurua normaldu zen biopsia errepikatzean.<sup>12</sup>

Diagnostiko etiologikoa ezartzea funtsezkoa da, baina horretarako denbora luzea igaro daiteke, tratamendu ezberdinen erantzun kliniko eta histologikoa aztertu behar delako. Kontuan izan beharra dago Marsh 1 kasu askotan serologia negatiboa izan ohi dela, eta froga genetikoek balio prediktibo negatibo altua izan arren ez direla oso espezifikokoak. Hori dela eta, gradu baxuko GZ-aren diagnostikoa ezartzea ez da batere erraza, eta hortan datza teknika imunohistokimiko (IHK) eta zitometrikoen garrantzia datorren urteetan, izan ere, ez da behar tratamenduaren erantzuna eman arte itxarotea.<sup>2</sup>

Oroitu, lehen aipatu bezala, fluxu zitometria bidez ikusten diren T-TCR  $\gamma\delta$  positiboen kopuru altua ez dela GZ-aren zeinu patognomonikoa (elikagaiekiko alergian, Crohn gaixotasunean, IgA gabezia... ere igotzen dira), baina CD3 negatiboen gutxipenak espezifikotasuna asko igotzen diola.<sup>17</sup>



**4.Figura. LIE-en kokapena bellositateetan.** Ezkerreko bellositatean LIE-ak erpinetan; Erdikoan bellositateen alboetan; Eskuinekoan bellositateen oinarrian

Aipatu beharra dago GZ-dun pazienteen biopsiatan linfozito intraepitelialen kopuru handipena bellositateen punta edo erpinerantz nabarmentzen dela, bereziki GZ latente edo estadio goiztiarretan. Aldiz, GZ-rekin zerikusirik ez duen Marsh1 kasuetan, T

linfozito kopuruaren handipen hori ez da bellositateetan ematen, edo ematekotan, hauen oinarrian (“enfermedad injerto contra huesped” kasuan adibidez) edo alboetan (hesteetako gaixotasun inflamatorioan esaterako) ikusten da. Ideia hau 4. figuran ikus daiteke.<sup>8</sup>

H.pyloriren infekzioa ultzera, gastritis, duodenitis eta bulbitis kroniko aktiboarekin dago lotuta. Duodenoko urdail metaplasia ikus daiteke, PAS tindaketa bidez erraz antzematen dena. Bestetik, eta GZ-arekin diagnostiko diferentziala zailtzen duena, duodenoko linfositosi intraepiteliala da.<sup>8</sup> Azken honek erronka diagnostiko bat suposatzen du, GZ-ak bezalako klinika eragin baitezake H-pylori infekzioak.<sup>2</sup> Serologia eta biopsia gastrikoak gomendagarriak dira diagnostikoa errazteko.<sup>8</sup>

*Guz-Mark A et al.* artikulua araberan, zeinak min abdominal errepikaria zuten haurrak aztertzen zituen, biopsia ostean H.pylori aurkitu zen laginetan bataz beste 17,8 linfozito intraepitelial (LIE) aurkitu ziren 100 zelulako; aldiz H.pylori negatiboa zen laginetan bataz beste 15,8 LIE/100zel. izan zen bataz bestekoa (P=0,004). Halere, ikusi zen, haur zeliakoen artean H.pylori infekzioa izateak ez zuela LIE maila esanguratsuki handitzen.<sup>10</sup>

H.pyloriz gain duodenoan ohikoak diren infekzioak giardiasia, kriptosporidiosis, mikrosporidiosis, isosporidiasia, Whipple-en gaixotasuna etab. dira. Adina, bidairik egin duen eta laborategiko emaitzak garrantzitsuak dira etiologia zehazten laguntzeko. Agente eragilearen araberan aldaketa histologiko bereizgarriak ikus daitezke.<sup>8</sup> Bestetik, hainbat ikerketa sistematikotan ikusi izan da Giardia lamblia eragindako infekziotan linfositosi intraepiteliala eta atrofia ez direla aurkikuntza ohikoak. Gainera, lamina proprian hantura mononuklearra eragiten du mikroorganismo honek, hainbat folikulu linfoiderekin, zeinak ez diren batere ohikoak GZ-an.<sup>2</sup>

Hesteetako gaixotasun inflamatorioek (HGI) ere enteritis linfositarioa eragin dezakete duodenoan, orokorrean linfositosi hori bellositateen alboetan (eta ez erpinean) kokatzen den arren.<sup>8,16</sup> Aurkikuntza histologikoen artean, urradura endoskopikoak, neutrofiloen infiltrazioa, kritpen abszesuak etab nabarmentzen dira.<sup>16</sup>

Crohn gaixotasunari dagokionez, duodenitis fokal akutua oso zeinu sentsiblea ez den arren, oso espezifikoa da (%92) eta balio prediktibo positibo altua (%93-95) du. Uste da ultzera aftoideen prekursore direla hantura foku hoiak. Granulomen intzidentzia,

berriz, Crohn gaixotasunaren diagnostikoa asko errazten duen arren, oso aldakorra da pazientearen adinaren eta gaixotasun urteen arabera, eta aurkikuntza hau kasuen erdian baino gutxiagotan ikusten da.<sup>2,8</sup> Duodenoaz gain beste foku batzuetako biopsiak funtsezkoak dira, izan ere oso atipikoa da Crohn gaixotasunean duodenoko kalte isolatua besterik ez izatea.

Kolitis ultzerosoan berriz, pazienteen %25ean mukosako bellositateen hiperplasia eta zelula plasmatico eta neutrofiloek eragindako lamina propriako hantura ikus daiteke.<sup>8</sup>

Ikerketa batean ikusi zen 10 urtetan jaso ziren Marsh 1 kasuen artean, 74 pazienteek (kasuen %7,2ak) HGI zuela. Paziente hauen artean, 13k kolitis ultzerosoa zuen, 54k Crohn gaixotasuna eta beste 3k zehaztu gabeko HGI.<sup>16</sup>

Hainbat farmakorekin ere ikusi izan da LIE igoera duodenoan, eragile nagusiak AIEE-ak izanik.<sup>8</sup> Asaldura histologiko hau normalean desagertu egiten da farmakoak utzi ostean, baina errekurrentziak ere egon daitezke berriro hartuz gero. LIE-aren eragileak AIEE-en efektu toxiko zuzena eta behazunarekin kanporaturiko haien metabolitoak direla uste da. Neutrofiloen infiltrazioak lamina proprian AIEE-en susmoa piz dezake baina ez da espezifikoa, H.pyloriren infekzioan ere ikus daitekeelako, esaterako. Ikerketa erretrospektibo baten ikusi zen linfositosi intraepitelial kasuen %14ean AIEE-en kontsumoa izan zela, nahiz eta uste den kopuru hori baxuegia zela, kontsumo ez aitortua zela eta.<sup>16</sup> AIEE-ez gain PPI-ak, colchicina, mofetil micofenolato, ipilimumab eta hainbat agente kimioterapiko dira aipagarriak.<sup>8</sup>

Elikagaiekiko alergia eragindako enteropatia GZ-aren diagnostiko diferentzian kontuan izan beharra dago. Mukosako lesioen barietate zabala eragin dezakete bai goi eta bai beheko digestio hodian. Mukosa atrofia eragiten ez duten arren, kripten hiperplasia eta LIE igoera (granuloma eosinofiloak bereziki) ikus daitezke, lamina proprian gainazal epitelioan baino gehiagotan.<sup>8</sup>

IKB-ak ere aldaketak eragin ditzake duodenoko biopsian. Gaixotasun honen kasuan infekzio errepikarien historiak diagnostikoaren susmoa erraztuko du. Bestetik IgG eta gutxienez beste Ig mota baten mailak baxu egongo dira. Biopsei dagokienez, pazienteen 2/3etan enteritis linfositarioa ikus daiteke, bellositateen aldaketa arkitekturalekin ala gabe. Entitate honen bereizgarria da lamina proprian zelula



plasmatikoen kopuru oso urria edo ausentzia totala dagoela, zeina IHK bidez berretsi daitekeen.<sup>2,8</sup>

Hainbat asaldura immunologiko, Hashimoto, Graves, AR, psoriasis edota LES, besteak beste, LIE-aren eragile izan daitezke disregulazio immunologikoaren ondorioz, baina orokorrean beste aurkezpen tipikoagoak dituztenez, klinikoki eta analitikoki baztertu beharko dira.<sup>8,12</sup>

Dermatitis herpetiformea, babak eragiten dituen rash azkura eragilea, ia beti asoziatzen da GZ-arekin, pazienteen %50ean duodeno mukosan aldaketak ikusi ahal izanik.<sup>12</sup>

#### **4. HELBURUAK**

Gaixotasun zeliakoaren historia naturalaren inguruan eta Marsh 1 kasuen gluten gabeko dietaren beharraren inguruan informazio gutxi dago. Horrez gain, gaixotasun honen diagnostikoa zaila da eta diagnostikoa baieztatzen duen froga zehatz edo *gold standard*-ik ez dago. Hori dela eta, lan honen helburua zeliakiaren eta Marsh 1 kasuen inguruko bibliografia aztertu eta Basurtuko ospitalean 2017 urtean izandako Marsh 1 kasuak ikertzea da, paziente hauetan endoskopia froga burutzera eraman duten arrazoiak eta burututako beste froga osagarriak zeintzuk izan diren aztertzeko, eta bide batez, Basurtun Marsh 1 kasuak bideratzeko moduaren inguruan hainbat ondorio ateratzeko. Ikerketa honi esker, GZ-ari Marsh 1-en zein kopuru dagokion jakin dezakegu eta bestetik, Marsh 1 kasuen diagnostiko alternatiboak zeintzuk diren azter dezakegu.

#### **5. MATERIAL ETA METODOAK**

Ikerketa hau izaera erretrospektibodun behaketa-ikerketa deskribatzailea da. Lan honetan, alde batetik, aurretik aipaturiko helburuak lortzeko literatura zientifikoaren berrikuspen bibliografikoa gauzatu da. Horretarako, gaixotasun zeliakoaren, eta Marsh 1aren inguruko bibliografia bilatu eta hain arteko erlazioari buruzko artikulua jaso dira. Eskuraturiko artikuluen bibliografian oinarrituta beste ikerketa batzuetako informazioa ere erabili da.

Bilaketa bibliografikoaren metodoari dagokionez, azken 5 urteetako artikulua hobetsi dira, 2013tik aurrerakoak lehenetsiz. Gizakietan oinarritutako artikulua besterik ez dira aztertu.

Bilaketa bibliografiko burutzeko hurrengo datu-baseak erabili dira: Pubmed, ResearchGate. Hizkuntza: ingelesa eta gaztelania. Hitz gakoak: *Coeliac Disease and Marsh 1; Duodenal Intraepithelial Lymphocytosis; Duodenal Intraepithelial Lymphocytosis AND Coeliac Disease; lymphocytic duodenitis; lymphocytic duodenitis AND celiac disease; intraepithelial lymphocytosis AND diagnosis.*

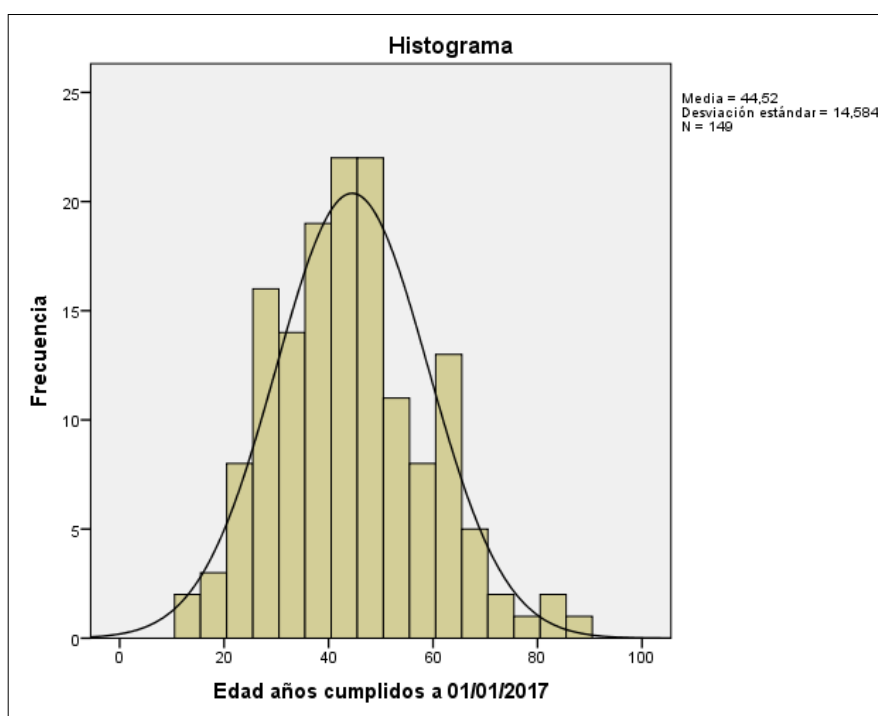
Bilaketa bibliografikoaz gain, Basurtuko ospitalean 2017 urtean duodeno biopsiatan eskuratu diren Marsh 1 kasuak ikertu dira, Anatomia Patologikoko datuak jasota, eta datu horietan oinarrituz, ikerketa erretrospektibo eta deskriptibo bat burutu da. Horri esker, paziente horien artean zeliako gisa diagnostikatu direnak zenbat izan diren eta beste diagnostikoak zeintzuk izan diren aztertu da. Datu basean eskuratutako lagina osatzeko, lehendik Marsh 2 edo 3 diagnostikoa zutenak edota biopsia duodenalaren unean 14 urtetik beherako pazienteak zirenak alboratu dira. Guztira 149 pazienteko lagina osatu da.

Ikerketa honetarako pazienteak 4 taldetan bereizi dira, biopsiak azaltzen zuen LIE kopuruaren arabera, eta Basurtuko Ospitaleko Anatomia Patologikoko sailean erabiltzen diren kriterioak jarraituz: 0-40 LIE / 100 zelula epitelialeko (0.taldea), 40-100 LIE (1.taldea), >100 LIE (2. taldea) eta LIE kopuruaren igoera inespezifikatua (3. taldea). Ez da 2.taldeko pazienterik eskuratu.

Aipatu beharra dago 0.taldeakoak izatez Marsh 0 gisa sailkatzen direla Basurtuko Ospitalean, baina paziente hauek ikerketan sartzea erabaki dela, izan ere, gida eta ikerketa berriek Marsh 1-erako muga 25 LIE-tan ezartzen dute, ez 40 LIE-tan. Bestetik, LIE kopuru igoera inespezifikatua taldea bereiztea erabaki da, izan ere, linfositosi maila hori, gida edo ikerketaren arabera, Marsh 0 edo Marsh 1 moduan sailka daiteke.

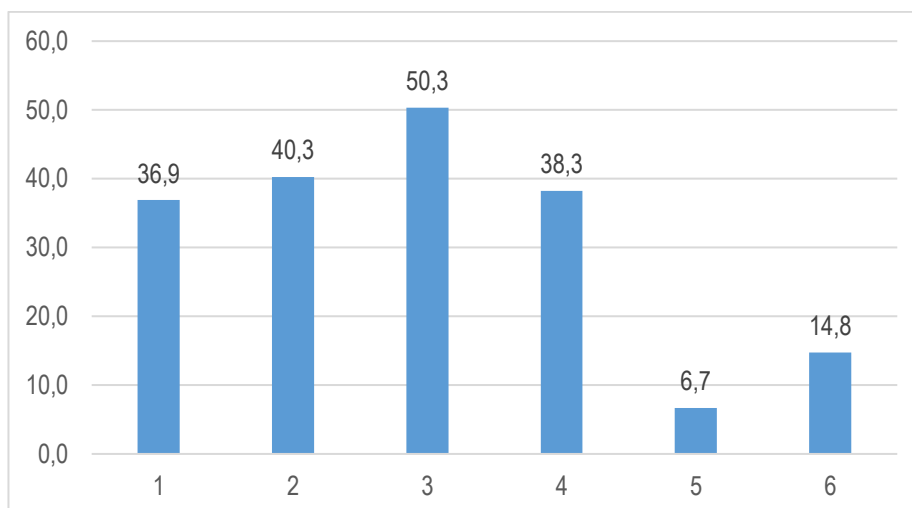
## 6. BASURTUKO UNIBERTSITATE OSPITALEKO KASUEN EMAITZAK

Aipatu bezala ikerketa honetan 2017.urtean burutu diren duodenoko biopsien artean Marsh 1 azaldu duten pazienteak aztertu dira. 14 urtetik beherakoak eta lehenagotik Marsh 2 edo 3 azaldu zuten pazienteak alboratuz 149 pazienteko lagina eskuratu da, 38 gizon eta 111 emakumez osatuta. Bataz besteko adina 44,52 urtekoa izan da (DE 14,584), mediana 43 urtekoa (5.Figura).



5.Figura. Pazienteen bataz-beste adina eta distribuzioa

Duodenoko biopsia burutzera bultzatu duten kontsulta arrazoiak aztertu dira, ondorengo portzentaiekin: anemia ferropenikoa %36'9 (1), beherakoa %40'3 (2), dispepsia %50'3 (3), min abdominala %38'3 (4), transaminasen igoera %6'7 (5), besteak %14'8 (6) (6.Figura).



6. Figura. Kontsulta arrazoen portzentaik

Biopsia duodenalei dagokienez, aipatu bezala linfozito kopuruaren arabera sailkatu dira pazienteak: 0-40 LIE/100 zelula epitelialeko (0. taldea), 40-100 (1. taldea), >100 (2. taldea) eta LIE kopuruaren igoera inespezifikatua (3. taldea). Eraitzen arabera, 8 paziente (%5'4) izan dira 0. taldean, 64 (%43) 1. taldean eta 76 (%51) 3. taldean (1.Taula). Ez da 2.taldeko pazienterik eskuratu.

1.Taula. LIE kopuruaren arabera banaketa		Maiztasuna	Portzentaia	Baliozko portzentaia
Baliozkoak	0.Taldea	8	5,4	5,4
	1.Taldea	64	43,0	43,2
	3.Taldea	76	51,0	51,4
	Guztira	148	99,3	100,0
Ez ikertuak		1	,7	
Guztira		149	100,0	

H. pylorik erangindako infekzioa aztertu da 114 pazientetan (kasuen %76'6), non kasuen %42'1ean positiboa izan den (lagin osoaren %32'2an). (2.Taula).

<b>2. Taula. H.pylori infekzioa</b>		Maiztasuna	Portzentaia	Baliozko portzentaia
H.pylori ikertua	negatiboa	66	44,3	57,9
	positiboa	48	32,2	42,1
	Guztira	114	76,5	100,0
Ez ikertuak		35	23,5	
Guztira		149	100,0	

HLA-ren froga genetikoari dagokionez, gure lagineko 62 pazienteri eskatu zitzaion (%41'6), 20 kasutan negatiboa eta 42tan positiboa izanik. Positibo horien artean 36 kasutan (%85'71) DQ2 mota ikusi zen, 5 kasutan DQ8 (%11,9) eta kasu baten (%2'38) DQ2 eta DQ8 (3.Taula).

<b>3. Taula. Genetika</b>		Maiztasuna	Portzentaia	Baliozko portzentaia
HLA ikertua	negatiboa	20	13,4	32,3
	positiboa	42	28,2	67,7
	Total	62	41,6	100,0
Ez ikertuak		87	58,4	
Total		149	100,0	

<b>3. Taula. HLA positiboaren banaketa</b>		Maiztasuna	Portzentaia
DQ 2		36	85,71
DQ 2 eta DQ 8		1	2,38
DQ 8		5	11,9
Guztira		42	100,0

Antitransglutaminasa antigorputzak GZ-aren oso espezifikoak izanik, zein pazientetan eskatu diren eta hauen emaitzak ere ikertu dira. 149 pazienteen artean 121i eskatu zaizkio antigorputz hauek (%81'2). Aztertutako hauen artean, %6'6a (8 kasu) besterik ez da izan positiboa (emaitza positiboa >7 U/ml kontsideratuz) (4.Taula).

<b>4. Taula. Serologia</b>		Maiztasuna	Portzentaia	Baliozko portzentaia
antiTG2	negatiboa	113	75,8	93,4
	positiboa	8	5,4	6,6
	Guztira	121	81,2	100,0
Ez ikertuak		28	18,8	
Guztira		149	100,0	

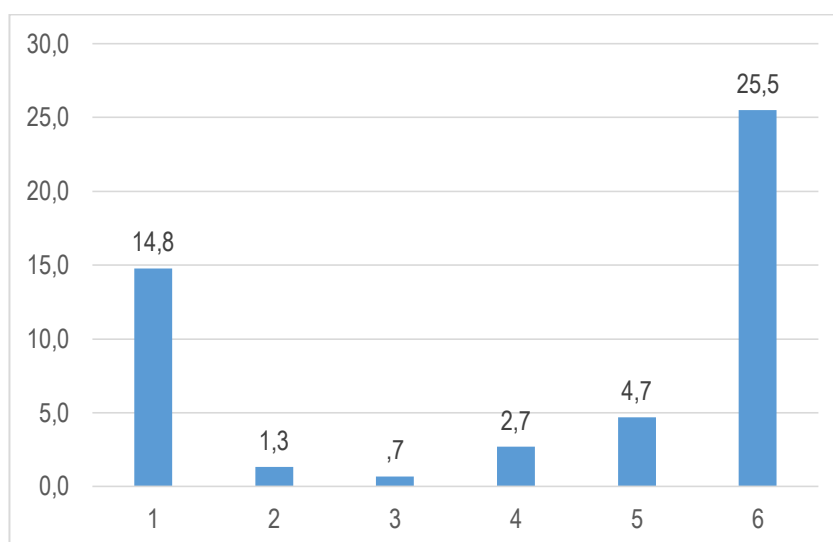
Ikerketa honetako Marsh 1 kasu batzuk zeliako gisa etiketatu dira, eta beraz gluten gabeko dieta (GGD) ezarri zaie, zehazki 34 pazienteri (149 pazienteen artean %22'8ri) (5.Taula).

<b>5. Taula. Oraingo dieta</b>		Maiztasuna	Portzentaia	Baliozko portzentaia
Dieta	normal	114	76,5	77,0
	gluten gabe	34	22,8	23,0
	Guztira	148	99,3	100,0
Ez ikertuak		1	,7	
Guztira		149	100,0	

Marsh 1 eragin dezaketen hainbat arriku faktore edo eragile aztertu dira H.pyloriren infekzioaz gain, emaitzak ondorengoak izan dira (7.Figura):

1. AIEE kontsumoaren inguruko informazioa 49 (%32,9an) pazienteren historia klinikotan ikusi da, 27 kasutan kontsumoa baztertuz eta 22tan baieztatuz (%14'8). Gainerako 100 pazienteetan (kasuen %67'1) ez da datu honen inguruko aipamenik egin historian.
2. Gainhazkuntza bakterianoa ere 49 (%32,9an) pazientetan aztertu da, soilik 2 kasutan izanik baiezkoa (%1'3).
3. Parasitosisia 42 pertsonatan ikertu da, froga bakarra izanik positiboa (%0'7).
4. IgA maila, kausa batengatik edo besteagatik, 123 pazientetan ikertu da (kasuen %82'6), 4 pazientetan defizita aurkituz (%2'7).

5. Aurrekari familiarrei dagokienez, 7 pazientek (guztien %4'7a) aitortu zuten GZ kasuren bat familian, 6 kasutan (%85'71) 1.graduko familiarra izanik.
6. Gaixotasun autoimmuneak ere GZ izateko arrisku faktore direla ikusi da. Gure laginean diabetes mellitus (DM) I zutenak eta besteak bereizi ziren, baina ez zen DM I kasurik izan. Gainerako gaixotasun autoimmunei dagokienez, 39 pazientetan aurkitu dira (%25'5). Ondorengoak izan dira aurkikuntzak, maiztasun handienekotik txikienera: hipotiroidismo autoimmunea 14 kasu, gastritis kroniko atrofiko autoimmunea 6 kasu, ANA + 5 kasu, AMA + 3 kasu, Crohn gaixotasuna 3 kasu, kolitis ultzeroso, psoriasis eta esofagitis eosinofilikoa 2 kasu bakoitzeko eta AR, LES, Graves, espondilitis ankilopietiko, Raynaud eta Hiperparatiroidismo kasu bakarra. Beste 8 kasutan beste motatako antigorputzak ikusi dira, diagnostiko zehatzik gabe.



7.Figura. Linfositosi duodenalaren eragileak. 1: AIEE kontsumoa; 2: Gainhazkuntza bakterianoa; 3: Parasitosisia; 4: IgA defizita; 5: GZ aurrekari familiarrak; 6: Gaixotasun autoimmuneak

Beste alde batetik, aurretik aipatutako linfozito kopuruaren arabera taldeak beste hainbat aldagairekin gurutzatu dira. Ikertutako HLA kasuekin gurutzatuz, ikusi da 0.taldeko 2 kasuak HLA + zirela. 1.taldean 8 kasu (%26'7) HLA – izan dira eta 22 kasu (%73'3) +. Azkenik, 3.taldean 12 kasu (%40) – eta 18 (%60) + izan dira (6.Taula).

**6. Taula. Genetika eta histologiaren arteko harremana**

			Linfozitoen zenbakia			Guztira
			0.Taldea	1.Taldea	3.Taldea	
HLA	negatiboa	Maiztasuna	0	8	12	20
		Linfozito zenbakiaren barnean %	0,0%	26,7%	40,0%	32,3%
	positiboa	Maiztasuna	2	22	18	42
		Linfozito zenbakiaren barnean %	100,0%	73,3%	60%	67,7%
Guztira		Maiztasuna	2	30	30	62
		Linfozito zenbakiaren barnean %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

LIE taldeak H.pylori kasuekin gurutzatzean ikusi da proportzioan 1.taldean gainerakoetan baina kasu positibo gehiago izan direla (%52'2) (0.taldean %33'3, 3.taldean %34'4) (7.Taula).

**7.Taula. H.pylori eta Biopsiako aurkikuntzen arteko erlazioa**

			Linfozitoen zenbakia			Guztira
			0.Taldea	1.Taldea	3.Taldea	
HPylori	negatiboa	Maiztasuna	4	22	40	66
		Linfozito zenbakiaren barnean %	66,7%	47,8%	65,6%	58,4%
	positiboa	Maiztasuna	2	24	21	47
		Linfozito zenbakiaren barnean %	33,3%	52,2%	34,4%	41,6%
Guztira		Maiztasuna	6	46	61	113
		Linfozito zenbakiaren barnean %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%



Azkenik, LIE eta dieta gurutzatuz ikusi da 0.taldearen ehuneko handiago batek jarraitzen duela GGD (%37'5, 3 paziente), gainerako bi taldeekin alderatuz (1.taldeko %23'8ak -15 kasu- eta 3.eko %21'1ak -16 kasu-) (8.Taula).

**8.Taula. Oraingo dieta eta aurkikuntza histologikoen arteko harremana**

			Linfotoen zenbakia			Guztira
			0.Taldea	1.Taldea	3.Taldea	
Oraingo Dieta	normal	Maiztasuna	5	48	60	113
		Linfoto zenbakiaren barnean %	62,5%	76,2%	78,9%	76,9%
	Gluten gabe	Maiztasuna	3	15	16	34
		Linfoto zenbakiaren barnean %	37,5%	23,8%	21,1%	23,1%
Guztira		Maiztasuna	8	63	76	147
		Linfoto zenbakiaren barnean %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

HLA taldeak ere gurutzatu dira beste hainbat aldagairekin. Momentu honetako dietari dagokionez, ikusi da HLA negatibodunen %80ak dieta normala jarraitzen duela (16 kasu). Aldiz, HLA positibodunen artean %50ak (21 kasu) dieta normala jarraitzen du eta beste %50ak gluten gabekoa. HLA positibo eta GGD dutenen artean (21 kasu), 19 pazienteek (%90'5) DQ2+ azaltzen dute eta falta diren 2 pazienteak DQ8+ (9.Taula).

Idea honetan sakonduz, eta 5.taulan ikusi bezala, 34 paziente dira GGD betetzen dutenak (ikerketako 149 pazienteen artean %22'8a). 34 paziente horien artean 25ri burutu zaio froga genetikoa (%73'5), 21 kasutan izanik positiboa (25 paziente horien artean %84a) (10.taula).

**9.Taula. Genetika eta Oraingo dietaren arteko erlazioa**

			Oraingo Dieta		Guztira
			normal	Gluten gabe	
HLA	negatiboa	Maiztasuna	16	4	20
		HLA barnean %	80,0%	20,0%	100,0%
	positiboa	Maiztasuna	21	21	42
		HLA barnean %	50,0%	50,0%	100,0%
Guztira		Maiztasuna	37	25	62
		HLA barnean %	59,7%	40,3%	100,0%

**Gluten gabeko dieta + HLA positiboa. HLA mota**

		Maiztasuna	Portzentaia
Baliozkoak	DQ 2	19	90,5
	DQ 8	2	9,5
	Guztira	21	100,0

**10.Taula. Gluten gabeko dieta betetzen dutenen artean HLA**

		Mazitasuna	Portzentaia	Baliozko portzentaia
HLA	negatiboa	4	11,8	16,0
	positiboa	21	61,8	84,0
	Guztira	25	73,5	100,0
Ez ikertuak		9	26,5	
Guztira gluten gabeko dieta		34	100,0	

Dieta eta serologia ere alderatu dira. 120 pazienteri aztertu zaio antiTG<sub>2</sub> antigorputzen maila, soilik 7 kasutan positibo izanik (%5'83) (11.Taula). 7 kasu horien artean, %57'1ak (4 kasu) dieta normala jarraitzen dute. Bestetik, serologia negatiboa dutenen artean (113 kasu), %75'2ak (85 kasu) dieta normala darrai gaur egun (12.Taula).

Are gehiago, gluten gabeko dieta betetzen duten 34 pazienteen artean 31-ri eskatu zaizkio antiTG<sub>2</sub> antigorputzak (%91'2ari). 31 paziente hauen artean soilik 3 (%9'7) izan dira serologia positiboa azaldu dutenak. (13.taula)

**11.Taula. Serologia eta Oraingo dietaren arteko erlazioa (dietaren ikuspuntutik)**

			Oraingo Dieta		Guztira
			normal	gluten gabe	
antiTG2	negatiboa	Maiztasuna	85	28	113
		Dieta barneko %	95,5%	90,32%	94,17%
	positiboa	Maiztasuna	4	3	7
		Dieta barneko %	4,5%	9,68%	5,83%
Guztira		Maiztasuna	89	31	120
		Dieta barneko %	100,0%	100,0%	100,0%

**12.Taula. Serologia eta Oraingo dietaren arteko erlazioa (serologiaren ikuspuntutik)**

			Oraingo Dieta		Total
			normal	gluten gabe	
antiTG2	negatiboa	Maiztasuna	85	28	113
		antiTG2 barneko %	75,2%	24,8%	100,0%
	positiboa	Maiztasuna	4	3	7
		antiTG2 barneko %	57,1%	42,9%	100,0%
Guztira		Maiztasuna	89	31	120
		antiTG2 barneko %	74,2%	25,8%	100,0%

**13.Taula. Gluten gabeko dieta betetzen dutenen artean antiTG2**

		Mazitasuna	Portzentaia	Baliozko portzentaia
Serologia	negatiboa	28	82,4	90,3
	positiboa	3	8,8	9,7
	Guztira	31	91,2	100,0
Ez ikertuak		3	8,8	
Guztira gluten gabeko dieta		34	100,0	

HLA eta serologia ikertu zaien artean, ikusi da antiTG<sub>2</sub> positiboa azaltzen zuten 5 kasuetan HLA + izan dela. Bestetik, serologia negatiboa duten pazienteen artean %66'7ak HLA + azaltzen du (36 kasu). Beste era batera esanda HLA negatibodunen %100ean (18 kasu) serologia ere negatiboa izan da, eta HLA positiboaren artean %12'19ak (41tik 5ek) azaldu du seropositibotasuna (14.Taula).

**14.Taula. Serologia eta genetikaren arteko erlazioa**

			HLA		Guztira
			negatiboa	positiboa	
antiTG2	negatiboa	Maiztasuna	18	36	54
		antiTG2 barnean %	33,3%	66,7%	100,0%
	positiboa	Maiztasuna	0	5	5
		antiTG2 barnean %	0,0%	100,0%	100,0%
Guztira	Maiztasuna		18	41	59
	antiTG2 barnean %		30,5%	69,5%	100,0%

Froga serologiko eta genetikoen dietarekin duten erlazioa aztertzen amaitzeko, serologia +, HLA + eta GGD (hirurak) betetzen dutenak zenbat diren ikertu da. Horretarako, GGD betetzen duten 34 pazienteak hartu eta hauengan, serologia eta HLA frogak (biak) zenbati eskatu zaizkion ikertu da, eta ikusi da 34 paziente horien %70'6ak (24 paziente) betetzen duela baldintza hori. (15.Taula)

24 paziente horien artean soilik 8'33ak (24tik 2 pazienteek) ditu serologia eta HLA positiboa. Hau da, ikerketa osoko 149 pazienteen artean, 2k besterik ez dute serologia eta genetica positiboa eta gluten gabeko dieta. (16.Taula)

**15.Taula. Gluten gabeko dieta dutenen artean HLA eta serologia eskatu zaizkien pazienteak**

	Kasuak					
	HLA eta serologia ikertua		Ez ikertuak		Guztira gluten gabeko dieta	
	N	Portzentaia	N	Portzentaia	N	Portzentaia
HLA x antiTG2	24	70,6%	10	29,4%	34	100,0%

**16.Taula. Gluten gabeko dieta dutenen artean serologia eta genetikaren arteko erlazioa**

			antiTG2		Guztira
			negatiboa	positiboa	
HLA	negatiboa		4	0	4
	positiboa		18	2	20
Guztira			22	2	24

Horrez gain, froga genetikoa burutu zaienen artean gaixotasun autoimmuneren bat zenbat pazientek zuten aztertu da eta 18 kasu aurkitu dira, 15 pazienterengan (%83'3) HLA positiboa izanik (17.Taula).

**17. Taula. Gaixotasun autoimmunen eta genetikaren arteko harremana**

			HLA		Guztira
			negatiboa	positiboa	
Gaixotasun autoimmuneak	Bai	Maiztasuna	3	15	18
		Gaixotasun autoimmunen barneko %	16,7%	83,3%	100,0%
Guztira		Maiztasuna	3	15	18
		Gaixotasun autoimmunen barneko %	16,7%	83,3%	100,0%

Azkenik, GZaren prebalentzia emakumeengan handiagoa dela kontuan izanik, sexua eta gaur egungo dietaren arteko erlazioa aztertu da. Gizonen artean %89'2ak dieta normala duela ikusi da (37tik 33) eta emakumeen artean, berriz, %73ak darama dieta normala (111tik 81). Beste era batera esanda, dieta normala daramatenen artean %71'05 dira emakumeak (114tik 81); GGD-ri dagokionez, %88'23 dira emakumezkoak (34tik 30) (18.Taula).

**18.Taula. Sexua eta Oraingo dietaren arteko erlazioa**

			Oraingo Dieta		Guztira
			normal	gluten gabe	
Sexua	Gizon	Maiztasuna	33	4	37
		Sexu barnean %	89,2%	10,8%	100,0%
	Emakume	Maiztasuna	81	30	111
		Sexu barnean %	73,0%	27,0%	100,0%
Guztira		Maiztasuna	114	34	148
		Sexu barnean %	77,0%	23,0%	100,0%

## 7. EZTABAIDA

3.4. puntuan aipatu bezala, Marsh Iaren kasuan GZ-az gain beste hainbat faktore etiologiko izan daitezke linfositosi duodenalaren eragile, non farmakoen kontsumoa (AIEE bereziki), H.pylorigatiko infekzioa eta hesteetako gaixotasun inflamatorioa nabarmentzen diren. Horren eredu da *Aziz I, et al.* ikerketa, non linfositosi horren erantzuleen artean ondorengoak ikusi ziren: kausa ezezaguna %34, farmakoak %21, GZ %16, H.pylori %14, hesteetako infekzioa %5, asaldura immunologikoak %4, IgA gutxipen selektiboa %1...

Gure ikerketako lagina aztertuz, ondorengoak izan dira aurkikuntzak: H.pylori %32'2, asaldura immunologikoak (gaixotasun autoimmuneak) %25'5, AIEE kontsumoa %14'8, IgA defizita %2'7, gainhazkuntza bakterianoa %1'3, parasitosisia %0'7. Bi ikerketen arteko konparaketa ikus daiteke 19.taulan.

19.Taula. Linfositosi duodenalaren eragileak	Aziz I. et al	Gure ikerketa
Kausa ezezaguna	%34	Ez da ikertu
Farmakoak	%21	%14'8 AIEE-en kasuan
H.pylori	%14	%32'2
Hesteetako infekzioa / gainhazkuntza bakt. / parasitoak	%5	%1'3 gainhazkuntza bakterianoa %0'7 parasitosisia
Gaixotasun autoimmuneak edota asaldura immunologikoak	%4	%25'5ean aurkituak (ez dira eragileak ezinbestean)
IgA defizita	%1	%2'7

Kontuan eduki beharra dago eragile guzti hauen inguruko informazioa ez dela eskura izan kasu askotan, seguruenik klinikoak galdetu ez duelako, eta bereziki aipagarria da AIEE-en kasua, linfositosi intraepitelialaren eragile nagusienetakoa dela jakinik (*Aziz I, et al.* ikerketaren arabera %21ean, esan bezala), soilik 49 (%32'9) pazienteren

kasuan aipatu baita farmako hauen kontsumoaren inguruko informazioa historia klinikoan, hau da, AIEE-en inguruan gainhazkuntza bakerianoaren kasuan bezainbeste ikertu da (bi kasutan pazienteen %32'9an soilik), jakinik AIEE-ak Marsh 1aren eragile askoz ere garrantzitsuagoak direla. Beraz, 100 pazienteren (%67'1) AIEE kontsumoaren inguruko informaziorik ez da aipatu, eta informazio horren faltak gure ikerketaren emaitzak puntu honetan mugatzen ditu. Bestalde, gure kontsultetan benetan gertatzen dena agerian uzten du.

Bestetik, aipatu beharra dago LIE kopuruaren igoera ez espezifikatzeak (gure laginean 149 pazientetik 76tan) zalantza sor dezakeela erabakiak hartzerako orduan, izan ere, igoera hori zenbatekoa izan den ez bada aipatzen, gida edo zentro ezberdinetako kriterioen arabera (muga 25, 30 edo 40 LIE/100 zelula epitelialeko ezartzearen arabera) Marsh 0 edo Marsh 1 gisa sailka daitezke paziente hauek. Are gehiago, azken ikerketa eta gidek muga 25 LIE /100 zelula epitelialeko-tan jartzea hobesten dute, eta Basurtun oraindik ere 40 LIE erabiltzen dira limite gisa. Muga altu horrek biopsiaren sentikortasun diagnostikoa gutxitzea dakar, eta beraz, litekeena da kasu asko Marsh 0 gisa diagnostikatzea, berez Marsh 1 direnean. Horrek beharrezko segimendu bat ukatzea suposa dezake, eta ondorioz diagnostikora heltzea zailagoa izatea.

Deigarria da 0.taldean (0-40 LIE), mukosako inflamazio maila baxuena dela jakinik, proportzioan jende gehiagok jarraitzen duela gluten gabeko dieta (%37'5 vs %23'8 1.taldean eta %21'1 3.ean), baina laginaren tamaina txikiegia da esanguratsua dela esan ahal izateko (3 paziente besterik ez). Gainera, 0.taldekoen kasuan inflamazio maila baxu hori agertzearen arrazoia GGD izan liteke, hau da, baliteke paziente hauek 2017an jada gaixotasun zeliakoaren diagnostikoa eduki izana, eta GGD horri esker mukosako hantura maila baxua izatea. Beraz, emaitza histologiko hau GZ-aren kontrol on baten ondorioa izango litzateke.

HLA frogari dagokionez, kontuan izan behar da GZ inguruko susmoaren arabera eskatzen den froga dela. Gainera, populazio orokorraren %20an positiboa da froga hau, eta honen onura handiena balio prediktibo negatibo altua da. Horregatik, froga genetiko hau zalantzazko GZ kasuetan eskatu beharko litzateke, negatiboa izanez gero diagnostikoa ezeztatu ahal izateko. Gure ikerketan pazienteen %41'6an eskatu da froga genetiko hau, beraz, ezin dugu esan kasu gutxi direnik. Gainera, eskatutakoen

HLA froga guztien %67'7an positiboa izan da, eta GGD burutzen duten pazienteen artean HLA ikertu zaien artean %84ean izan da positiboa, beraz, ezin izan dugu GZ zalantzarri hauen diagnostikoa ezeztatu. Froga genetikoak izanik, honen kostuaren eta efikaziaren arteko erlazioa ez da historia klinikoarena bezain ona, eta AIEE-en inguruan ikusi den informazio eskasia azpimarratuz, HLA hainbeste eskatu beharrean historia kliniko on eta sakonago bat burutzea garrantzitsuagoa izango litzateke.

Serologia, bestetik, oso froga erabilgarria da GZaren diagnostikoa errazteko, aipatu bezala oso froga espezifikoak baita. Gure ikerketan deigarria da 121 pazienteri eskatu zaiola froga hau eta soilik 8 pazientetan (%5'4) izan dela positiboa. Are gehiago, GGD burutzen duten 34 pazienteen artean serologia 31 pazienteri eskatu zaio eta soilik 3 kasutan izan da positibo (%9'7an). Kontuan eduki behar da Marsh 1 kasuan ez dagoela atrofiarik eta antiTG<sub>2</sub> antigorputzak zuzenki erlazionatzen direla atrofiarekin, beraz, espero zitekeena da ikerketa honetan antiTG<sub>2</sub> antigorputzen positibotasuna kasu gutxitan aurkitzea. Hori dela eta, HLA-ren kasuan bezala, serologiaren ordez froga errentagarriagoak eskatzea eta bereziki historia klinikoan sakontzea zuzenagoa litzateke. Izan ere, argi ikusi da historia kliniko egokiaren beharra, besteak beste AIEE-en inguruko informazioari dagokionez, zeina kasuen %67'1ean ez den aipatu.

HLA froga dietarekin alderatzerako orduan, ikusi da HLA negatiboa dutenen artean 4 pertsonak GGD jarraitzen dutela. HLA negatiboak GZ ia guztiz baztertzen duela kontuan izanik (GZan HLA positiboa da >%99an), ez luke pazienterik egon behar gluten gabeko dietarekin. Beraz, dieta hau jarraitzea haien sinesmen propioarekin edo glutenarekiko sentikortasun ez zeliakoa deritzon entitatearekin azal liteke.

HLA + eta gaixotasun autoimmuneen arteko asoziazioari dagokionez, interesgarria izango litzateke HLA DQ2 edota DQ8 geneek GZaz gain beste patologia autoimmuneekin duten erlazioa ikertzea, izan ere, proportzio handi baten ikusi da ezaugarri hau (HLA positiboan %83'3an).

Orokorrean ikerketa honetako laginean emakumezko gehiago dagoen arren, bereziki nabarmena da dieta normal eta gluten gabeko dietaren artean dagoen sexu arteko desberdintasuna, dieta normala daramatenen %71'05a izanik emakumeak, eta GGD-ren kasuan %88'23a. Beraz, esan dezakegu gure ikerketa bat datorrela GZak azaltzen duen emakumezkoengan gailentzeko joera horrekin.



## 8. ONDORIOAK

Lan honetako kasuak aztertuz ondorio batzuk nagusi atera daitezke:

- LIE kopurua ez zehazteak zalantzak sor ditzake pazienteak sailkatzerako orduan, eta ondorioz, haien maneiu eta behin betiko diagnostikoa zailtzen da.
- Historia klinikoan gehiago sakondu beharko litzateke serologia edo genetika frogak eskatu aurretik, izan ere azken hauen errentagarritasuna diagnostikoa ez da oso lagungarria izan gure pazienteen artean. Are gehiago, gure ikerketako pazienteen %32'9ari soilik galdetu zaio AIEE-en kontsumoaren inguruan, jakinik Marsh 1 kasuen %21aren eragile direla<sup>12</sup>, beraz, historia kliniko on eta sakon bat egitea garrantzitsuagoa izango litzateke, kostu/efizientzia aldetik onuragarriagoa izateaz gain. Izan ere, ikerketa honetako 149 pazienteen artean soilik 2 izan dira serologia positiboa, HLA positiboa eta GGD burutzen dutenak, beraz argi dago froga osagarri horien errentagarritasuna ez dela egokia.
- Lan honen helburua ez bazen ere, interesgarria izango litzate, bestalde, HLA DQ2 eta DQ8 eta gaixotasun autoimmune edota asaldua immunologikoen arteko erlazioan sakontzea, gure ikerketako kasuen %83'3an hauen arteko erlazioa ikusi baita.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. *Ortigosa del Castillo L. Historia de la Celiaquia. Canar Ped. 2008; 32(1): 57-59.*
2. *Luis Rodrigo L., Salvador Peña A. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. Rev Esp Enferm Dig, 2013; 105 (9): 573-574*
3. *Husby, S., Koletzko, S. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. J Pediatr Gastr Nutr, 2012;54(1): 136–160*
4. *Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. Gut 2014;63:1210-1228*

5. Rubio-Tapia A., Hill ID. et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:656–676
6. Felipe Moscoso J., Rodrigo Quera P. Enfermedad Celiaca. Revision. *Rev Med Chile*, 2016; 144: 211-221
7. Shmidt E, Smyrk TC, Faubion WA et al. Duodenal intraepithelial lymphocytosis with normal villous architecture in pediatric patients, 2000-2009: The Mayo Clinic Experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56:51-5
8. Consolato S, Fan S, Gerd B. Intraepithelial lymphocytes, scores, mimickers and challenges in diagnosing gluten-sensitive enteropathy (celiac disease). *World J Gastroenterol*. 2017; 23(4): 573–589
9. Rostami K, Villanacci V. Microscopic enteritis: novel prospect in coeliac disease clinical and immuno-histogenesis. Evolution in diagnostic and treatment strategies. *Dig Liver Dis*. 2009;41:245–252.
10. Guz-Mark A, Zevit N et al. Duodenal intraepithelial lymphocytosis is common in children without coeliac disease, and is not meaningfully influenced by *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1314–1320
11. Walker M, Murray J, Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, D'Amato M, et al. Detection of celiac disease and lymphocytic enteropathy by parallel serology and histopathology in a population-based study. *Gastroenterology* 2010; 139: 112-9.
12. Aziz I, Evans K, Hopper A, Smillie D, Sanders D. A prospective study into the aetiology of lymphocytic duodenosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1392-7.
13. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.
14. Fernández-Bañares F, Carrasco A, et al. Intestinal Intraepithelial Lymphocyte Cytometric Pattern Is More Accurate than Subepithelial Deposits of Anti-Tissue Transglutaminase IgA for the Diagnosis of Celiac Disease in Lymphocytic Enteritis. *PLoS One*. 2014; 9(7): e101249

15. Ierardi E, Losurdo G, et al. *Lymphocytic duodenitis or microscopic enteritis and gluten-related conditions: what needs to be explored?. Ann Gastroenterol.* 2017; 30(4): 380–392
16. Kamboj A, Oxentenko A. *Clinical and Histologic Mimickers of Celiac Disease. Clin Transl Gastroenterol.* 2017; 8(8): e114
17. Sánchez-Castañón M, Castro BG, Toca M, Santacruz C, Arias-Loste M, Iruzubieta P, et al. *Intraepithelial lymphocytes subsets in different forms of celiac disease. Autoimmun. Highlights.* 2016 Dec 23;7(1):14
18. Rostami K, Aldulaimi D, Holmes G, et al. *Microscopic enteritis: Bucharest consensus. World J Gastroenterol.* 2015;21:2593–2604
19. Cukrowska B, Sowińska A, Bierła JB, Czarnowska E, Rybak A, Grzybowska-Chlebowczyk U. *Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota - Key players in the pathogenesis of celiac disease. World J. Gastroenterol.* 2017 Nov 14;23(42):7505–18.